










OPIOID-RECEPTOR ANTAGONISTS IN TRANSDERMAL SYSTEMS HAVING BUPRENORPHINE**Publication number:** WO2004014336**Publication date:** 2004-02-19**Inventor:** BARTHOLOMAEUS JOHANNES (DE); KUGELMANN HEINRICH (DE)**Applicant:** GRUENENTHAL GMBH (DE); BARTHOLOMAEUS JOHANNES (DE); KUGELMANN HEINRICH (DE)**Classification:****- International:** A61K9/70; A61K31/485; A61K9/70; A61K31/485; (IPC1-7): A61K9/00**- European:** A61K9/70E; A61K31/485**Application number:** WO2003EP08828 20030808**Priority number(s):** DE20021037056 20020809; DE20021037057 20020809**Also published as:** WO2004014336 (A3)
 EP1526848 (A0)
 AU2003283055 (A1)
 EP1526848 (B1)**Cited documents:** WO9733566
 EP0430019
 US5900420
 WO9836728
 EP0819438
more >>[Report a data error here](#)**Abstract of WO2004014336**

The invention relates to opioid-receptor antagonists such as, for example, naloxone in transdermal forms of administration at least containing buprenorphine as an active principle.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
19. Februar 2004 (19.02.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/014336 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 9/00**

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/008828

(22) Internationales Anmeldedatum:
8. August 2003 (08.08.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 37 056.7 9. August 2002 (09.08.2002) DE
102 37 057.5 9. August 2002 (09.08.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **GRÜNENTHAL GMBH** [DE/DE]; Zieglerstrasse 6,
52078 Aachen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **BARTHOLOMÄUS,**
Johannes [DE/DE]; In den Atzenbenden 54, 52080
Aachen (DE). **KUGELMANN, Heinrich** [DE/DE];
Blücherplatz 7, 52068 Aachen (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **GRÜNENTHAL GMBH;**
Stabsstelle Patente, Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

WO 2004/014336 A2

(54) Title: OPIOID-RECEPTOR ANTAGONISTS IN TRANSDERMAL SYSTEMS HAVING BUPRENORPHINE

(54) Bezeichnung: OPIOD-REZEPTOR-ANTAGONISTEN IN TRANSDERMALEN SYSTEMEN MIT BUPRENORPHIN

(57) Abstract: The invention relates to opioid-receptor antagonists such as, for example, naloxone in transdermal forms of admin-
istration at least containing buprenorphine as an active principle.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Opiod-Rezeptor-Antagonisten, wie beispielsweise Naloxon, in transdermalen Ap-
plikationsformen mit mindestens Buprenorphin als Wirkstoff.

Opiod-Rezeptor-Antagonisten in Transdermalen Systemen mit Buprenorphin

Die Erfindung betrifft Opiod-Rezeptor-Antagonisten, wie beispielsweise Naloxon, in transdermalen Applikationsformen mit mindestens Buprenorphin als Wirkstoff.

Betäubungsmittelhaltige und insbesondere opioidhaltige Produkte beinhalten grundsätzlich das Risiko des Missbrauchs, wobei die Höhe dieses Missbrauchsrisikos im allgemeinen davon abhängt, mit welchem Aufwand der potentiell Missbrauchende den erwünschten euphorischen Effekt erzielen kann. Aufgrund der schlechten oralen Verfügbarkeit der meisten Opioide ist meist Voraussetzung zur Erzielung eines solchen euphorischen Effekts die parenterale Applikation einer opioidhaltigen Lösung. Im Falle eines Missbrauchs wird versucht, eine parenteral applizierbare Arzneiform zu gewinnen, auch wenn das hierzu missbrauchte Medikament in einer dafür primär nicht geeigneten Arzneiform vorliegt. Am einfachsten ist der Mißbrauch natürlich bei Lösungen oder Arzneiformen, die vollständig aufgelöst werden können. Ordnungsgemäß hergestellte parenterale Lösungen sind klar, isoton, isohydrisch, steril, pyrogenfrei und enthalten keine ungelösten Bestandteile. Alle diese Anforderungen zu erfüllen, ist bei missbräuchlicher Herstellung praktisch nicht möglich; das damit zusätzlich vorhandene Gesundheitsrisiko wird aber in Kauf genommen. Transdermale Systeme, die im Fokus dieser Erfindung stehen, sind von der Konstruktion eher ungeeignet für Missbrauchszwecke. Trotzdem ist natürlich prinzipiell bei opioidhaltigen Pflastern aufgrund der Attraktivität des Wirkstoffs potentiell ein Risiko des Missbrauchs nicht auszuschliessen. In diesem Fall müßte dann das Betäubungsmittel aus der Matrix herausgelöst werden, wobei – sofern dies überhaupt gelingt – die

zwangsläufig zusätzlich mit eluierten Hilfsstoffe die Lösung weiter verunreinigen, und somit eine so gewonnene parenterale Applikationsform unattraktiv ist.

- 5 Damit erscheinen grundsätzlich transdermale Systeme für den Mißbrauch ungeeignet. Entsprechend gibt es auch im Stand der Technik bisher keine weiteren Missbrauchshemmnisse in Transdermalen Systemen. Allerdings sollte rein vorsorglich einkalkuliert werden, dass potentiell Mißbrauchende Möglichkeiten entdecken könnten, die dem transdermalen System
10 inherenten Schwierigkeiten für den Mißbrauch zu überwinden.

Entsprechend war es Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine Möglichkeit zu finden, das Mißbrauchsrisiko bei opioidhaltigen, insbesondere buprenorphinhaltigen, Transdermalen Systemen weiter zu senken.

- 15 Entsprechend ist Erfindungsgegenstand ein Transdermales System bzw. Trandermale Therapeutisches System enthaltend als Wirkstoff mindestens Buprenorphin in Form der Base oder eines Salzes, dadurch gekennzeichnet, dass es mindestens einen μ , κ oder δ Opioidrezeptor-Antagonisten; gegebenenfalls in Form seiner Racemate, der reinen
20 Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; in Form der Säuren oder Basen oder in Form der Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, oder in Form
25 der Solvate, insbesondere der Hydrate; enthält.

- Es wurde nun herausgefunden, daß der Missbrauch so zusätzlich erschwert bis unmöglich gemacht wird. Dem Transdermalen System wird gleichzeitig ein parenteral wirksamer Opioid-Antagonist mit zugesetzt oder
30 das buprenorphinhaltige Pflaster mit einer Opioid-Antagonist-Lösung zusätzlich beschichtet. Dadurch wird beim Versuch, das Buprenorphin aus dem Pflaster herauszulösen, der Antagonist ebenfalls mit herausgelöst. Bei

der parenteralen Applikation einer solchen Lösung besetzt der Antagonist aufgrund seiner großen Affinität, beispielsweise zum μ -Opioid-Rezeptor sofort die Rezeptoren und verhindert dadurch die euphorische Wirkung, da eine Rezeptorbindung des Buprenorphins als Agonist dann nicht mehr
5 möglich ist.

Unter dem Begriff Salz ist generell jegliche Form eines erfindungsgemäßen Wirkstoffes zu verstehen, in dem dieser eine ionische Form annimmt bzw. geladen ist und mit einem Gegenion (einem Kation oder Anion) gekoppelt
10 ist bzw. sich in Lösung befindet. Darunter sind auch Komplexe des Wirkstoffes mit anderen Molekülen und Ionen zu verstehen, insbesondere Komplexe, die über ionische Wechselwirkungen komplexiert sind.

Unter dem Begriff des (physiologisch verträglichen) Salzes, insbesondere
15 mit Säuren versteht man im Sinne dieser Erfindung Salze mindestens einer der erfindungsgemäßen Verbindungen – meist, beispielsweise an einem Stickstoff, protoniert - als Kation mit mindestens einem Anion, die physiologisch – insbesondere bei Anwendung im oder am Menschen und/oder Säugetier – verträglich sind. Insbesondere versteht man darunter
20 im Sinne dieser Erfindung das mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildete Salz, nämlich Salze des jeweiligen Wirkstoffes mit anorganischen bzw. organischen Säuren, die physiologisch - insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier - verträglich sind. Beispiele für physiologisch verträgliche Salze bestimmter Säuren sind Salze der:
25 Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure, 1,1-Dioxo-1,2-dihydro-1,6-benzo[d]isothiazol-3-on (Saccharinsäure), Monomethylsebacinsäure, 5-Oxo-prolin, Hexan-1-sulfonsäure,
30 Nicotinsäure, 2-, 3- oder 4-Aminobenzoessäure, 2,4,6-Trimethylbenzoessäure, α -Liponsäure, Acetylglycin, Acetylsalicylsäure, Hippursäure

und/oder Asparaginsäure. Besonders bevorzugt ist das Hydrochlorid-, Hydrobromid-Salz und das Hydrogencitrat.

Besonders bevorzugt ist es, wenn der im erfindungsgemäßen

- 5 Transdermalen System enthaltene μ , κ oder δ Opioidrezeptor-Antagonist ein μ Opioidrezeptor-Antagonist bzw. Morphinantagonist ist, vorzugsweise Levallorphan, Naltrexon, Nalorphin oder Naloxon, insbesondere Naloxon.

- 10 Besonders bevorzugt ist diese Ausführungsform, wenn das im erfindungsgemäßen Arzneimittel enthaltene Levallorphan, Naltrexon, Nalorphin oder Naloxon in Form seiner Base oder in Form der Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, vorzugsweise der mit anorganischen oder organischen Säuren gebildeten Salze, insbesondere als Chlorid- Bromid- oder Hydrogencitratsalz; vorliegt.

- 15 Besonders bevorzugt ist es, wenn das im erfindungsgemäßen Transdermalen System enthaltene Buprenorphin als Base vorliegt.

- 20 Unter einem transdermalen therapeutischen System (TTS) bzw. Transdermalen System soll nach Zafaroni „eine arzneistoffenthaltende Vorrichtung bzw. eine Darreichungsform, die einen Arzneistoff oder mehrere in vorausbestimmter Rate kontinuierlich über einen festgesetzten Zeitraum an einen festgelegten Anwendungsort abgibt“ (zitiert nach Heilmann, therapeutische Systeme – Konzept und Realisation
- 25 programmierter Arzneiverabreichung, 4. Auflage, Ferdinand Enke-Verlag Stuttgart 1984, Seite 26) verstanden werden, wobei im vorliegenden Fall der Anwendungsort die Haut ist.

- 30 Der Aufbau von transdermalen Systemen ist dem Fachmann bekannt. Schutzrechte, in denen der grundsätzliche Aufbau beschrieben wird, sind beispielsweise DE 3315272, DE 3843239, US 3,598,122. Der Inhalt dieser

Patentschriften und Anmeldungen ist vollinhaltlich Teil dieser Beschreibung.

5 Wird ein transdermales therapeutisches System auf die Haut eines Patienten appliziert, soll der Arzneistoff abgegeben werden, um beim Patienten topisch oder systemisch wirksam zu werden. Arzneiformen dieser Art werden bereits therapeutisch genutzt. Sie sind meist schichtförmig aufgebaut und bestehen im einfachsten Falle aus einer Rückschicht, einem selbstklebenden Wirkstoffreservoir und einer wieder ablösbaren
10 Schutzschicht, die vor der Applikation zu entfernen ist.

Besonders bevorzugt sind Transdermale Systeme wie sie in der WO98/36728, der WO 96/19975 bzw. der US 6,264,980 oder der EP 430 019 A2 bzw. CA 2030178 beschrieben sind, wobei der gesamte Inhalt
15 dieser Schriften sowie der Inhalt der dort zitierten Literatur Teil der Offenbarung dieser Erfindung ist. Den Transdermalen Systemen wird erfindungsgemäß lediglich mindestens ein μ , κ oder δ Opioid-Antagonist zugegeben.

20 Dabei kann die Zugabe des μ , κ oder δ Opioid-Antagonisten

- a) über eine Beschichtung der bei therapeutischer Nutzung der Haut zugewandten Fläche des Transdermalen Systems mit mindestens einem μ , κ oder δ Opioid-Antagonisten,
- 25 b) über eine Beimengung mindestens eines μ , κ oder δ Opioid-Antagonisten zum Wirkstoff,
- c) über eine Zugabe mindestens eines μ , κ oder δ Opioid-Antagonisten in die Wirkstoffreservoirschicht bzw. Reservoirschicht,
- d) über eine wirkstoffreservoirschicht- bzw. reservoirschicht-seitige
30 Beschichtung der wirkstoffundurchlässigen Rückschicht mit mindestens einem μ , κ oder δ Opioid-Antagonisten oder

e) über eine wirkstoffreservoirschicht- bzw. reservoirschicht-abgewandte Beschichtung der wirkstoffundurchlässigen Rückschicht mit mindestens einem μ , κ oder δ Opioid-Antagonisten

5 erfolgen. Dabei wird die Nomenklatur und Definition der EP 430 019 bzw. CA 2030178 verwendet, deren Inhalt Teil dieser Beschreibung ist:

Ganz besonders bevorzugt ist die Kombination von Buprenorphin-Base mit Naloxon-Salz.

10

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Transdermalen Systems liegt das auf das Gewicht bezogene Verhältnis der Menge des/der im/auf dem Arzneimittel verwendeten μ , κ oder δ Opioid-Antagonisten zur Menge des/der im Arzneimittel verwendeten μ , κ oder δ Opioid-Agonisten zwischen 1 : 100 und 100 : 1, vorzugsweise zwischen 1:20 und 10:1, insbesondere zwischen 1:10 und 1:1, besonders bevorzugt zwischen 1 :10 und 3:10.

15

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform gilt, daß unter der Bedingung, dass das Transdermale System wenigstens 5 Tage in Kontakt mit der Haut bleibt, es eine durchschnittliche Freisetzungsrate von ca. 3 $\mu\text{g/h}$ bis ca. 86 $\mu\text{g/h}$ und einen Anstieg des Plasmaspiegels des Opiod-Agonisten, insbesondere Buprenorphin, prinzipiell erster Ordnung vom Anfang des Dosierungsintervalls bis ca. 72 Stunden nach der Initiierung des Dosierungsintervalls aufrechterhält; und es eine durchschnittliche Freisetzungsrate von ca. 0,3 $\mu\text{g/h}$ bis ca. 9 $\mu\text{g/h}$ und einen Anstieg des Plasmaspiegels des Opiod-Agonisten, insbesondere Buprenorphin, prinzipiell nullter Ordnung von ca. 72 Stunden nach Beginn des Dosierungsintervalls bis zum Ende des Wenigstens-5- Tage-Dosierungsintervalls aufrechterhält, so dass die folgenden durchschnittlichen Plasmakonzentrationen erreicht werden: eine durchschnittliche Plasmakonzentrationen von ca. 0,3 bis ca. 113 pg/ml

25

30

- um ca. 6 Stunden nach Beginn des Dosierungsintervalls;
eine durchschnittliche Plasmakonzentrationen von ca. 3 bis ca. 226 pg/ml
um ca. 12 Stunden nach Beginn des Dosierungsintervalls;
eine durchschnittliche Plasmakonzentrationen von ca. 7 bis ca. 644 pg/ml
5 um ca. 24 Stunden nach Beginn des Dosierungsintervalls;
eine durchschnittliche Plasmakonzentrationen von ca. 13 bis ca. 753
pg/ml um ca. 36 Stunden nach Beginn des Dosierungsintervalls;
eine durchschnittliche Plasmakonzentrationen von ca. 13 bis ca. 753
pg/ml um ca. 36 Stunden nach Beginn des Dosierungsintervalls;
10 eine durchschnittliche Plasmakonzentrationen von ca. 16 bis ca. 984
pg/ml um ca. 48 Stunden nach Beginn des Dosierungsintervalls;
eine durchschnittliche Plasmakonzentrationen von ca. 20 bis ca. 984
pg/ml um ca. 60 Stunden nach Beginn des Dosierungsintervalls;
eine durchschnittliche Plasmakonzentrationen von ca. 21 bis ca.
15 1052 pg/ml um ca. 72 Stunden nach Beginn des
Dosierungsintervalls; und
eine durchschnittliche Plasmakonzentrationen von ca. 19 bis ca.
1052 pg/ml um ca. 24 Stunden über wenigstens die nächsten 48
Stunden.

20

- Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung eines
erfindungsgemäßen Transdermalen Systems zur Herstellung eines
Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, insbesondere akutem,
25 chronischem, viszeralem, neuropathischem oder Entzündungsschmerz,
oder zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz.

- Der Missbrauch wird bei Umsetzung der hier beschriebenen Erfindung
zusätzlich erschwert bis unmöglich gemacht. Insgesamt wird dem
30 buprenorphinhaltigen Pflaster gleichzeitig ein parenteral wirksamer Opioid-
Antagonist mit zugesetzt oder das opioidhaltige Pflaster mit einer Opioid-
Antagonist-Lösung zusätzlich gecoatet. Dadurch wird beim Versuch, das

Buprenorphin aus dem Pflaster herauszulösen, der Antagonist ebenfalls mit
herausgelöst. Bei der parenteralen Applikation einer solchen Lösung
besetzt der Antagonist aufgrund seiner großen Affinität, beispielsweise zum
 μ -Opioid-Rezeptor sofort die Rezeptoren und verhindert dadurch die
5 euphorische Wirkung, da eine Rezeptorbindung des Opioids als Agonist
dann nicht mehr möglich ist.

Als Opioid-Antagonisten kommen alle geeigneten μ -Rezeptor- oder μ - und
k-Rezeptor-Antagonisten in Frage wie z.B. Nalorphin oder Naloxon in Form
10 ihrer Basen oder Salze mit anorganischen (z.B. Chlorid) oder organischen
Säuren (z.B. Hydrogencitrat). Bevorzugt wird der Opioid-Antagonist in Form
einer praktisch nicht transdermal verfügbaren, aber gut löslichen
Verbindung eingesetzt. Dadurch wird das erfindungsgemäße Ziel erreicht,
dass transdermal das Buprenorphin als Analgetikum wirken kann, aber bei
15 dem Versuch, das Buprenorphin herauszulösen, der Antagonist mit
herausgelöst wird und dieser bei missbräuchlicher parenteraler Applikation
der Lösung verhindert, dass das Buprenorphin zur Wirkung kommt.

Die Menge des zugesetzten Opioid-Antagonisten orientiert sich an der
20 Gesamtmenge des in dem Produkt enthaltenen Opioid-Agonisten, bzw.
Buprenorphins. Das Verhältnis Opioid-Agonist zu Buprenorphin beträgt
bevorzugt 10:1 bis 1:10.

Beispiele

Die Beispiele dienen der Illustration der vorliegenden Erfindung und bevorzugter Ausführungsformen, sollen aber ihren Schutzbereich nicht
5 beschränken.

Beispiel 1

Einarbeiten von Naloxonhydrochlorid in die Wirkstoffmatrix:

- 10 1125 g einer 48 Gew.-%igen Polyacrylatlösung eines selbstvernetzenden Acrylatcopolymeren aus 2-Ethylhexylacrylat, Vinylacetat, Acrylsäure (Lösemittel: Ethylacetat:Heptan:Isopropanol:Toluol:Acetylacetonat im Verhältnis von 37:26:26:4:1), 100 g Lävulinsäure, 150 g Oleylacetat, 100 g Polyvinylpyrrolidon, 150 g Ethanol, 200 g Ethylacetat, 100 g
- 15 Buprenorphinbase und 20 g Naloxonhydrochlorid werden homogenisiert. Man rührt etwa zwei Stunden und kontrolliert visuell, ob alle Feststoffe gelöst sind. Man kontrolliert den Verdunstungsverlust durch Zurückwiegen und ergänzt gegebenenfalls den Lösemittelverlust durch Ethylacetat.
- 20 Anschließend wird die Mischung so auf eine 420 mm breite, transparente Polyesterfolie aufgetragen, dass das Flächengewicht der getrockneten Kleberschicht bei 80 g/m² liegt. Eine durch Silikonbehandlung wieder ablösbare Polyesterfolie dient als Schutzschicht:
- 25 Man entfernt die Lösemittel durch Trocknen mit erwärmter Luft, die über die feuchte Bahn geleitet wird. Durch die Wärmebehandlung verdampfen die Lösemittel. Anschließend deckt man den Kleberfilm mit einer Polyesterfolie 15 µm ab. Mit geeigneten Schneidewerkzeugen stanzt man eine der vorgesehenen Wirkstoffmenge entsprechende Fläche aus und entfernt die
- 30 zwischen den einzelnen Systemen stehengebliebenen Ränder.

Das so hergestellte Pflaster lehnt sich an das Beispiel 1 der WO 96/19975 oder EP 430 019 A2 an, wobei der gesamte Inhalt dieser Schriften sowie die dort zitierte Literatur Teil der Offenbarung dieser Erfindung ist.

5 **Beispiel 2:**

Beschichten der Wirkstoffmatrix mit Naloxonhydrochlorid

1139 g einer 48 Gew.%igen Polyacrylatlösung eines selbstvernetzenden Acrylatcopolymeren aus 2-Ethylhexylacrylat, Vinylacetat, Acrylsäure
10 (Lösemittel: Ethylacetat:Heptan:Isopropanol:Toluol:Acetylacetonat im Verhältnis von 37:26:26:4:1), 100 g Lävulinsäure, 150 g Oleylacetat, 100 g Polyvinylpyrrolidon, 150 g Ethanol, 200 g Ethylacetat und 100 g Buprenorphinbase werden homogenisiert. Man rührt etwa zwei Stunden und kontrolliert visuell, ob alle Feststoffe gelöst sind. Man kontrolliert den
15 Verdunstungsverlust durch Zurückwiegen und ergänzt gegebenenfalls den Lösemittelverlust durch Ethylacetat.

Anschließend wird die Mischung so auf eine 420 mm breite, transparente Polyesterfolie aufgetragen, dass das Flächengewicht der getrockneten
20 Kleberschicht bei 80 g/m² liegt. Eine durch Silikonbehandlung wieder ablösbare Polyesterfolie dient als Schutzschicht.

Man entfernt die Lösemittel durch Trocknen mit erwärmter Luft, die über die feuchte Bahn geleitet wird. Durch die Wärmebehandlung verdampfen die
25 Lösemittel. Danach wird die Matrix pro m² mit einer Lösung von 800 mg Naloxonhydrochlorid in 120 ml Methanol beschichtet, beispielsweise durch homogenes aufsprühen, aufspritzen oder aufträufeln, und das Lösemittel durch erneutes Trocknen entfernt.

30 Anschließend deckt man den Kleberfilm mit einer Polyesterfolie 15 µm ab. Mit geeigneten Schneidewerkzeugen stanzt man eine der vorgesehenen

Wirkstoffmenge entsprechende Fläche aus und entfernt die zwischen den einzelnen Systemen stehengebliebenen Ränder.

Das so hergestellte Pflaster lehnt sich an das Beispiel 1 der WO 96/19975
5 oder EP 430 019 A2 an, wobei der gesamte Inhalt dieser Schriften sowie die dort zitierte Literatur Teil der Offenbarung dieser Erfindung ist.

Beispiel 3:

10 Beschichten der Polyesterfolie mit Naloxonhydrochlorid auf der der Wirkstoffmatrix zugewandten Seite.

1139 g einer 48 Gew.-%igen Polyacryatlösung eines selbstvernetzenden Acrylatcopolymeren aus 2-Ethylhexylacrylat, Vinylacetat, Acrylsäure
15 (Lösemittel: Ethylacetat:Heptan:Isopropanol:Toluol:Acetylacetonat im Verhältnis von 37:26:26:4:1), 100 g Lävulinsäure, 150 g Oleylacetat, 100 g Polyvinylpyrrolidon, 150 g Ethanol, 200 g Ethylacetat und 100 g Buprenorphinbase werden homogenisiert. Man rührt etwa zwei Stunden und kontrolliert visuell, ob alle Feststoffe gelöst sind. Man kontrolliert den
20 Verdunstungsverlust durch Zurückwiegen und ergänzt gegebenenfalls den Lösemittelverlust durch Ethylacetat.

Eine 420 mm breite, transparente Polyesterfolie wird pro m² mit einer Lösung von 800 mg Naloxonhydrochlorid in 120 ml Methanol beschichtet
25 und das Lösemittel durch Trocknen entfernt. Anschließend wird die oben beschriebene Mischung so auf die beschichtete Seite der beschichteten Polyesterfolie aufgetragen, dass das Flächengewicht der getrockneten Kleberschicht bei 80 g/m² liegt. Eine durch Silikonbehandlung wieder ablösbare Polyesterfolie dient als Schutzschicht.

Man entfernt die Lösemittel durch Trocknen mit erwärmter Luft, die über die feuchte Bahn geleitet wird. Durch die Wärmebehandlung verdampfen die Lösemittel.

5 Anschließend deckt man den Kleberfilm mit einer 15 µm dicken Polyesterfolie ab. Mit geeigneten Schneidewerkzeugen stantzt man eine der vorgesehenen Wirkstoffmenge entsprechende Fläche aus und entfernt die zwischen den einzelnen Systemen stehengebliebenen Ränder.

10 Das so hergestellte Pflaster lehnt sich an das Beispiel 1 der WO 96/19975 oder EP 430 019 A2 an, wobei der gesamte Inhalt dieser Schriften sowie die dort zitierte Literatur Teil der Offenbarung dieser Erfindung ist.

15 **Beispiel 4:**

Beschichten der Polyesterfolie mit Naloxonhydrochlorid auf der der Wirkstoffmatrix abgewandten Seite.

20 1139 g einer 48 Gew.%igen Polyacrylatlösung eines selbstvernetzenden Acrylatcopolymeren aus 2-Ethylhexylacrylat, Vinylacetat, Acrylsäure (Lösemittel: Ethylacetat:Heptan:Isopropanol:Toluol:Acetylacetonat im Verhältnis von 37:26:26:4:1), 100 g Lävulinsäure, 150 g Oleylacetat, 100 g Polyvinylpyrrolidon, 150 g Ethanol, 200 g Ethylacetat und 100 g Buprenorphinbase werden homogenisiert. Man rührt etwa zwei Stunden
25 und kontrolliert visuell, ob alle Feststoffe gelöst sind. Man kontrolliert den Verdunstungsverlust durch Zurückwiegen und ergänzt gegebenenfalls den Lösemittelverlust durch Ethylacetat.

30 Eine 420 mm breite, transparente Polyesterfolie wird pro m² mit einer Lösung von 800 mg Naloxonhydrochlorid in 120 ml Methanol beschichtet und das Lösemittel durch Trocknen entfernt. Dann wird die Folie so umgedreht, dass die unbeschichtete Seite nach oben zeigt. Anschließend

wird die oben beschriebene Mischung so auf die unbeschichtete Seite der beschichteten Polyesterfolie aufgetragen, dass das Flächengewicht der getrockneten Kleberschicht bei 80 g/m² liegt. Eine durch Silikonbehandlung wieder ablösbare Polyesterfolie dient als Schutzschicht.

5

Man entfernt die Lösemittel durch Trocknen mit erwärmter Luft, die über die feuchte Bahn geleitet wird. Durch die Wärmebehandlung verdampfen die Lösemittel.

10

Anschließend deckt man den Kleberfilm mit einer 15 µm dicken Polyesterfolie ab. Mit geeigneten Schneidewerkzeugen stanzt man eine der vorgesehenen Wirkstoffmenge entsprechende Fläche aus und entfernt die zwischen den einzelnen Systemen stehengebliebenen Ränder.

15

Das so hergestellte Pflaster lehnt sich an das Beispiel 1 der WO 96/19975 bzw. US 6,246,980 oder EP 430 019 A2 bzw. CA 2030178 an, wobei der gesamte Inhalt dieser Schriften sowie die dort zitierte Literatur Teil der Offenbarung dieser Erfindung ist.

20

Beispiel 5:

Permeationsversuche durch Stratum corneum

25

Permeation von NaloxonHCl neben Buprenorphin(Base) aus einem Transdermalen System hergestellt nach Beispielen 1 bis 4.

1. Aufbau Penetrationsmodell:

Franz-Zelle mit ca. 100 ml Akzeptorvolumen.

30

Zuerst wird ein geeigneter Magnetfisch in den Akzeptorraum gegeben. Die Kontaktflächen zum Fixieren der Permeationsbarriere (hier: Stratum corneum) werden mit Silikonpaste (Schliff fett) bestrichen und

akzeptorseitig als Unterstützung ein Polycarbonatfilter mit 5µm Porenweite mittig aufgebracht (Millipore TMTP025). Auf dieser Unterstützungsmembran wird das ausgestanzte, unbeschädigte und vor Einsatz gewässerte Stück Stratum corneum aufgelegt und und
5 darüber das zu prüfende Pflasterstück als Donor aufgebracht. Danach wird das Oberteil der Franz-Zelle aufgesetzt und zum Unterteil mit einer Klammer gesichert.

Daraufhin wird das entgaste, ca. 34°C warme Akzeptormedium blasenfrei über das Steigrohr eingefüllt. Die Füllmenge an Akzeptor ist
10 so gewählt, daß ein vollständiger Kontakt des Akzeptors mit der Permeationsbarriere gewährleistet ist. Der Flüssigkeitsspiegel im Steigrohr liegt immer über der Ebene der Permeationsbarriere.

Zur Beschwerung des donorseitigen Pflasters wird ein HPLC-vial auf dessen Oberfläche gestellt und der donorseitige Stutzen mit Parafilm oder einem anderen Verschlusssystem verschlossen.
15

Zum Start des Versuches wird die vorbereitete Franz-Zelle so in ein auf 34°C thermostatisiertes Wasserbad gehängt, dass die Badflüssigkeit praktisch vollständig das Akzeptormedium erreicht, aber keine Gefahr besteht, dass es an der Trennstelle Donor/ Akzeptorbereich in die Franz-Zelle gelangt.
20

Das Bad mit der Franz-Zelle wird so auf einem Magnetrührer platziert, dass permanent sowohl Badflüssigkeit und Akzeptormedium über
25 Magnetfische gerührt werden.

2. Donor

Als Donor dient das entsprechend zugeschnittene Pflaster

30 3. Akzeptor

Als Akzeptor dient eine isotonische Phosphatpufferlösung, die in 1 l wässriger Lösung folgende Salze gelöst enthält:

1,225 g Kaliumdihydrogenphosphat, wasserfrei
4,26 g Dinatriumhydrogenphosphat, wasserfrei
6,00 g Natriumchlorid

5 Probenahme für analytische Zwecke: ca. 10 ml

4. Permeationsbarriere:

Als Permeationsbarriere dient das Stratum corneum (S.c.).

10 Lagerung seit 9.4.2002 im Exsikkator mit Trockenmittel bei RT.
Vor Einsatz wird das S.c. mikroskopisch begutachtet, entsprechende
Areale als Barriere ausgewählt und ausgeschnitten.

5. Probenahmen

15 Probenahmemengen:

jeweils zu jedem Probenahmezeitpunkt werden 2x 200 µl mit der
Varipette entnommen und jeweils die entnommene Menge durch
Isotonische Phosphatpufferlösung ersetzt.

Die Probenahmen erfolgen mit der Varipette zu jedem

20 Probenahmezeitpunkt und bei jeder Zugabe von Pufferlösung wird eine
neue Pipettenspitze verwendet.

Die Einstellung der Varipette erfolgt auf einen Wert, der erforderlich ist,
um durchschnittlich 200 µl abzugeben (203 µl).

Alle entnommenen Proben werden zusätzlich gewogen und

25 dokumentiert. Die entnommenen Proben werden in HPLC-vials gefüllt,
zugebördelt, etikettiert und eingefroren.

6. Probenahmezeiten:

Von jeder Serie werden nach 0,5; 1,0; 1,5; 2; 4; 6; 24; 48 Stunden

30 jeweils 2 Proben zu 200 µl gezogen.

Ansprüche

1. Transdermales System bzw. Transdermales Therapeutisches System
5 enthaltend als Wirkstoff mindestens Buprenorphin in Form der Base
oder eines Salzes, dadurch gekennzeichnet, dass es mindestens
einen μ , κ oder δ Opioidrezeptor-Antagonisten; gegebenenfalls in
Form seiner Racemate, der reinen Stereoisomeren, insbesondere
Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen
10 der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder
Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis;
in Form der Säuren oder Basen oder in Form der Salze,
insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, oder in Form
der Solvate, insbesondere der Hydrate; enthält.
- 15 2. Transdermales System gemäß Anspruch 1, dadurch
gekennzeichnet, dass der μ , κ oder δ Opioidrezeptor-Antagonist ein
 μ Opioidrezeptor-Antagonist bzw. Morphinantagonist ist,
vorzugsweise Levallorphan, Naltrexon, Nalorphin oder Naloxon,
insbesondere Naloxon.
- 20 3. Transdermales System gemäß Anspruch 2, dadurch
gekennzeichnet, dass Levallorphan, Naltrexon, Nalorphin oder
Naloxon in Form ihrer Basen oder in Form ihrer Salze, insbesondere
der physiologisch verträglichen Salze, vorzugsweise der mit
25 anorganischen oder organischen Säuren gebildeten Salze,
insbesondere als Chlorid- Bromid- oder Hydrogencitratsalz vorliegt.
4. Transdermales System gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3,
dadurch gekennzeichnet, dass das Buprenorphin als Base vorliegt.
- 30 5. Transdermales System gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4,
dadurch gekennzeichnet, dass der μ , κ oder δ Opioid-Antagonist

- 5 a) über eine Beschichtung der bei therapeutischer Nutzung der Haut zugewandten Fläche des Transdermalen Systems mit mindestens einem μ , κ oder δ Opioid-Antagonisten,
- b) über eine Beimengung mindestens eines μ , κ oder δ Opioid-Antagonisten zum Wirkstoff,
- c) über eine Zugabe mindestens eines μ , κ oder δ Opioid-Antagonisten in die Wirkstoffreservoirschicht bzw. Reservoirschicht,
- 10 d) über eine wirkstoffreservoirschicht- bzw. reservoirschicht-seitige Beschichtung der wirkstoffundurchlässigen Rückschicht mit mindestens einem μ , κ oder δ Opioid-Antagonisten und/oder
- 15 e) über eine wirkstoffreservoirschicht- bzw. reservoirschicht-abgewandte Beschichtung der wirkstoffundurchlässigen Rückschicht mit mindestens einem μ , κ oder δ Opioid-Antagonisten
- zugegeben wird.
- 20
6. Transdermales System gemäß einem der Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass das auf das Gewicht bezogenen Verhältnis der Menge des/der im/auf dem Arzneimittel verwendeten μ , κ oder δ Opioid-Antagonisten zur Menge des Buprenorphins zwischen 1 : 100
- 25 und 10 : 1, vorzugsweise zwischen 1:20 und 5:1, insbesondere zwischen 1:10 und 1:1, besonders bevorzugt zwischen 1 : 10 und 3:10 liegt.
- 30 7. Transdermales System gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß unter der Bedingung, dass das Transdermale System wenigstens 5 Tage in Kontakt mit der Haut bleibt, es eine durchschnittliche Freisetzungsrate von ca. 3 $\mu\text{g/h}$ bis

ca. 86 ug/h und einen Anstieg des Plasmaspiegels des Buprenorphins, prinzipiell erster Ordnung vom Anfang des Dosierungsintervalls bis ca. 72 Stunden nach der Initiierung des Dosierungsintervalls aufrechterhält; und es eine durchschnittliche Freisetzungsrate von ca. 0,3 ug/h bis ca. 9 ug/h und einen Anstieg des Plasmaspiegels des Opiod-Agonisten, insbesondere Buprenorphin, prinzipiell nullter Ordnung von ca. 72 Stunden nach Beginn des Dosierungsintervalls bis zum Ende des Wenigstens-5-Tage-Dosierungsintervalls aufrechterhält, so dass die folgenden durchschnittlichen Plasmakonzentrationen erreicht werden:

5 eine durchschnittliche Plasmakonzentrationen von ca. 0,3 bis ca. 113 pg/ml um ca. 6 Stunden nach Beginn des Dosierungsintervalls;

10 eine durchschnittliche Plasmakonzentrationen von ca. 3 bis ca. 226 pg/ml um ca. 12 Stunden nach Beginn des Dosierungsintervalls;

15 eine durchschnittliche Plasmakonzentrationen von ca. 7 bis ca. 644 pg/ml um ca. 24 Stunden nach Beginn des Dosierungsintervalls;

eine durchschnittliche Plasmakonzentrationen von ca. 13 bis ca. 753 pg/ml um ca. 36 Stunden nach Beginn des Dosierungsintervalls;

20 eine durchschnittliche Plasmakonzentrationen von ca. 13 bis ca. 753 pg/ml um ca. 36 Stunden nach Beginn des Dosierungsintervalls;

eine durchschnittliche Plasmakonzentrationen von ca. 16 bis ca. 984 pg/ml um ca. 48 Stunden nach Beginn des Dosierungsintervalls;

eine durchschnittliche Plasmakonzentrationen von ca. 20 bis ca. 984 pg/ml um ca. 60 Stunden nach Beginn des Dosierungsintervalls;

25 eine durchschnittliche Plasmakonzentrationen von ca. 21 bis ca. 1052 pg/ml um ca. 72 Stunden nach Beginn des Dosierungsintervalls; und

eine durchschnittliche Plasmakonzentrationen von ca. 19 bis ca. 1052 pg/ml um ca. 24 Stunden über wenigstens die nächsten 48

30 Stunden.

8. Verwendung eines Transdermales Systems gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, insbesondere akutem, chronischem, viszeralem, neuropathischem oder Entzündungsschmerz, oder zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz.
- 5